Cane Medical Library

Stand der Lebertherapie bei der Anämia perniciosa

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Iwan Koteff

aus Porominowo (Bulgarien)

Tag der Promotion: 20. 5. 1930

Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

291

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Friedrich.
Referenten: Prof. Dr. V. Schilling,
Prof. Dr. His.

Meinem lieben Gretchen

gewidmet.

Die Anämia perniciosa, weitaus die häufigste Form der schweren Anämien überhaupt, ist durch langsamen, schleichenden Beginn, sowie durch chronisch-remittierenden Verlauf, Hyperchromie und Megaloblastose, Leukopenie sowie durch Zeichen einer verstärkten Hämolyse charakterisiert. Es finden sich oft als Frühsymptome Erscheinungen von Interstinaltraktus, vieldeutige dyspeptische Erscheinungen, Neigung zum Durchfall und die von Hunter beschriebene Glossitis. Die Achylia gastrica ist fast immer zu finden.

Nervöse Störungen leichterer Art sind schon im Frühstadium häufig; Parästhesien an Fingern und Zehen, leichte neuritisartige Schmerzen in den Extremitäten. Objektiv findet man noch keine Veränderungen. Später bestehen pseudotabische Symptome, die zuweilen die Hauptbeschwerden des Kranken ausmachen und in Parästhesien an den Extremitäten sowie ataktischen Störungen sich äußern. Die Reflexe der unteren Extremitäten sind oft abgeschwächt oder ganz aufgehoben. Merkwürdigerweise findet man aber oft gleichzeitig das Babinskische Phänomen. Anatomisch liegen diesen Symptomen Strangdegenerationen vorwiegend in den Hinter- und Seitensträngen des Rückenmarkes zugrunde.

Subjektiv fällt an den Kranken zunächst das blaßgelbliche Aussehen auf. Diese strohgelbe Blässe, dazu häufig eine gewisse Adipositas, ist sehr charakteristisch. Der Harn pflegt auffallend dunkel zu sein, Urobilin und Uribilinogen sind häufig vermehrt, besonders während der Zustände stärkeren Blutzerfalls. Am Herzen findet man oft Tachykardie, besonders bei starker Herabsetzung des Hämoglobingehaltes. Anämische Geräusche, meist systolische, sind häufig.

Seit der Beschreibung und Aufstellung des Krankheitsbildes der perniciösen Anämie wurde trotz aller angewandten Mühe eine wirksame Therapie für dieses Leiden nicht gefunden. Der schubweise Verlauf mit jahrelangen Remissionen, das im einzelnen so verschiedene Fortschreiten des Krankheitsprozesses machen es zudem äußerst schwierig, den Wert einer Behandlungsmethode bei der perniciösen Anämie kritisch zu erfassen.

Die Prognose dieser Erkrankung galt bis vor einigen Jahren als infaust, bis Minot und Murphy 1926 ihre erste Abhandlung über „Die Behandlung der perniciösen Anämie durch eine besondere Kostform" veröffentlichten. Der wesentliche Inhalt der Arbeit war der Vorschlag, den Kranken täglich bis 250 g Leber zu geben.

Der Vorschlag der amerikanischen Aerzte hat großes Aufsehen erregt und auch außerhalb Amerikas Anerkennung gefunden. Die Arbeit der amerikanischen Forscher, nach denen es möglich ist, so gut wie in allen Fällen von perniciöser Anämie durch diätetische Maßnahmen rasch und sicher den Allgemeinzustand zu heben, erregte berechtigtes Aufsehen. Die Entdeckung der Leberbehandlung bei der perniciösen Anämie stellt wohl den größten Fortschritt dar, den man auf dem Gebiete der Bluterkrankungen zu verzeichnen hat.

Die Leberbehandlung der perniciösen Anämie nahm interessanterweise nicht etwa ihren Ausgang von einer Ueberlegung, die speziell die Leber in kausale Beziehung zur Ursache dieser Krankheit setzte, sondern bedeutete die Anwendung einer aus dem Experiment der Blutungsanämie gewonnen Erfahrung.

In besonders sorgfältigen Versuchen an Hunden hatten Whipple, Hooper und Robscheit gezeigt, daß die durch Aderlaß künstlich anämisierten Hunde ihr Blut sowohl nach reichlicher Fleischnahrung als insbesondere auch nach Fütterung von Leber, rasch regenerierten. Weiterhin fanden dieselben Autoren, daß sich die anämischen Tiere bei Fütterung mit magerem Fleisch und besonders mit gekochter Leber sehr viel schneller erholten und ihren normalen Blutstatus erlangten, als wenn sie Kohlehydrate, Milch oder fettreiche Nahrung bekamen. Die Fette haben sich als ungünstig wirkende Nahrungsbestandteile bei der Blutregeneration erwiesen. Uebrigens hatte Stöltzer schon im Jahre 1921 eine weitgehende Ausschaltung der Fette aus der Nahrung Perniciosakranker vorgeschlagen, weil vielleicht infolge einer Störung der in der Darmwand stattfindenden Fettsynthese Seifen in das Blut übertreten und hämolysierend wirken könnten.

Auf Grund dieser Untersuchungen kam Whipple zu der Ueberzeugung, daß in der Leber die Stoffe, die der Körper für den Aufbau der roten Blutkörperchen braucht, in ganz besonders günstiger Weise vorbereitet sind. Whipple und seine Mitarbeiter stellten

fest, daß diese günstige Vorbereitung der Aufbaustoffe besonders in der Schweine- und Rinderleber der Fall sei, dagegen weniger günstig in der Leber von Fischen und Geflügel. Weiter wirkungsvoll erwiesen sich auch Knochenmark, Niere, Herzmuskel und die Thymusdrüse.

Von dem Wunsche geleitet, diese aus dem Tierexperiment gewonnene Tatsache den an perniciöser Anämie Erkrankten nützlich zu machen, haben Minot und Murphy als erste systematisch große Mengen Leber gegeben. Weitere Bestandteile der Nahrung waren viel Früchte, Gemüse und mageres Fleisch. Diese drei letztgenannten Nahrungsmittel wurden hauptsächlich deshalb den Kranken verordnet, weil wie manche Avitaminosen (Sprue, Pellagra und Beri-Beri) auch die perniciöse Anämie Verdauungsstörungen, Nervensymptome und ähnliche Blutveränderungen zeigt. Man schloß aus dem ähnlichen Krankheitsbilde auf die Aetiologie der perniciösen Anämie und behandelte sie dementsprechend wie eine Avitaminose. Minot und Murphy haben bei über 100 Fällen ausschließlich die Leberbehandlung angewandt und auffallend günstige Resultate erzielt. Ursprünglich verabreichten sie etwa 200 g gekochte oder rohe Leber pro Tag. Daneben wurden, wie gesagt, viele Früchte (250—500 g Pfirsiche, Aprikosen, Erdbeeren, Ananas, Apfelsinen usw.), Gemüse (300 g Salat, Spinat u. a.) und mageres Fleisch (120—250 g Rind- oder Hammelfleisch) gereicht. Die Fettzufuhr wurde soweit als möglich eingeschränkt, denn es hatte sich im Laufe der Zeit herausgestellt, daß sie bei der perniciösen Anämie auf das Blut und die Blutbildung ungünstig wirkt.

Die schädigende Wirkung der Fette auf die Blutregeneration bei der perniciösen Anämie hat auch Seyfarth geprüft, indem er Kranken, die schon eine erfolgreiche Leberdiätbehandlung durchgemacht hatten, reichlich Fett (100—180 g) der Nahrung hinzufügte. Die Folgen davon waren ein ziemlicher Absturz der Erythrozytenzahlen und eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens.

Das Wesen dieser Kostform ist also ihre Fettarmut, ihr Reichtum an Leber, an grünem Gemüse und an frischem Obst. Eine Diätform, die sich durch ihren Vitamin- und Kalorienreichtum kennzeichnet.

Seit ihrer Einführung in die Praxis hat die Leberdiät, die sich an einer großen Zahl von Kranken gut bewährt hat, keine

wesentliche Aenderung ihrer Zusammensetzung erfahren. Sie umfaßt immer noch außer Leber in großen Dosen die Zufuhr reich bemessener Mengen von Früchten und Gemüsen. Die Einschränkung der Fette wird fast von allen Seiten sehr stark betont, weil sie einerseits ungünstig auf die Blutneubildung wirken, andererseits, besonders große Mengen tierischer Fette, sehr leicht zu Verdauungsstörungen führen. Es wird im allgemeinen die Menge von 70 g als tägliches Quantum nicht überschritten. Seyfarth geht sogar noch weiter und gibt nicht mehr als 20—30 g pro Tag. Stark kohlehydrathaltige, insbesondere stärkereiche Nahrung, wird ebenfalls gemieden, weil die bei der perniciösen Anämie vorhandene, abnorme Zusammensetzung der Darmflora die Entstehung pathologischer Gärungsvorgänge begünstigt, und zudem die Kohlehydrate die Neubildung des Blutes in keiner Weise anregen. Der abnormen Darmflora hat Seyfarth durch Verabreichung von Joghurt oder saurer Milch ($^1/_4$ l zum Frühstück) mit Erfolg entgegengewirkt.

Im Gegensatz zu Minot und Murphy wenden sich Kössler und Maurer gegen eine Einschränkung der Fettzufuhr. Butter, Sahne, Milch und Lebertran sind nach ihnen als Quellen fettlöslicher Vitamine für die Heilung der perniciösen Anämie unbedingt notwendig. Und sie messen dem Vitamingehalt der Leber eine nicht geringe Bedeutung bei dem Zustandekommen der therapeutischen Wirkung zu.

Sehr wichtig ist, daß in den ersten Wochen der Behandlung große Mengen Leber gegessen werden. Vorgekommene Mißerfolge sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß zu wenig Leber verabreicht wurde. Die Verabreichung von großen Mengen Leber ist oft mit großen Schwierigkeiten verbunden. Sie sind darin zu suchen, daß die Kranken gegen die geforderte tägliche Aufnahme einer derartig großen Dosis Leber einen starken, zum Teil unüberwindlichen Widerwillen empfinden, der nur durch Geduld, liebevolle Sorgfalt und Ueberredungskunst von Seiten des Arztes erträglich gemacht werden kann. Besonders im Anfang der Behandlung gilt es, Leber in einer dem individuellen Geschmack angepaßten Form darzubieten, um die Furcht und die Abneigung des Kranken gegen diese ungewohnte Kost zu überwinden. So wird von manchen Patienten rohe Leber fein gehackt in Fruchtsaft lieber

als die gekochte genommen, weil sie in dieser Form einfacher zu nehmen ist und rasch verzehrt werden kann. Sie kann ferner gekocht in jeder dem Kranken zusagenden Form dargeboten werden. Man kann die gekochte Leber als Suppe mit Leberwürfeln oder mit stark zerkleinerter gewiegter Leber als Leberreis, Leberknödel, Leberspätzel, Leberragout, Leberpudding, Leberwurst usw. reichen. Die Brühe von gekochter Leber sowie der Preßsaft aus dem rohen Organ haben sich bei Genuß großer Mengen auch als nützlich erwiesen.

Am nächsten kommt der Leberdiät noch die der Nieren- und Thymussubstanz, sodaß besonders bei längeren Kuren diese Nahrungsmittel als Abwechslung verwendet werden können.

Bei sehr schwer Kranken, die nicht imstande sind, die Leber etwa in Leberknödeln oder anderen von den obengenannten Formen zu sich zu nehmen, kann man die frische Leber fein gemahlen und den Leberbrei, mit Zitronen- oder Apfelsinensaft verdünnt, trinken lassen. Oder es wird die in eine flüssige Form gebrachte Leber mit der Magensonde dem Verdauungstraktus zugeführt.

Pulver hat in solchen Fällen ,wo die Leber per Os nicht vertragen wurde, diese mit Milch verdünnt und mit 15 Tropfen T. opii versetzt, und die so vorbereitete Leber mit dem Irrigator langsam in das vorher durch Einlauf gereinigte Rektum infundiert.

Eine andere Therapie außer der diätetischen ist meist nicht erforderlich. Bis zum Einsetzen der Remission wird Bettruhe angeordnet. Doch scheint die regelmäßige Verabfolgung von großen Dosen verdünnter Salzsäure (Acid. muriat. dilut., 3 mal täglich auf ein Glas Wasser) zu den drei Hauptmahlzeiten notwendig zu sein, um der bei der perniciösen Anämie fast immer vorhandenen Achylia gastrica symptomatisch entgegen zu wirken. Die Salzsäuredarreichung muß anscheinend während der ganzen Behandlung beibehalten werden. Deshalb sind die Kranken darauf aufmerksam zu machen, daß sie nach der Entlassung mit der Leberdiät auch die Einnahme von Salzsäure fortsetzen müssen, weil durch die Leberdiät allein die Achylia gastrica nicht beseitigt werden kann. Nur in einem Fall (Seyderhelm u. Opitz) konnte bis jetzt die Beobachtung gemacht werden, daß die Salzsäureproduktion des Magens nach einer längeren Leberdiätbehandlung wieder ein-

setzte. Es wird von manchen Seiten (Biberfeld) behauptet, daß die Leberdiät auch ohne Salzsäure wirke. Die Erfahrungen sprechen aber dafür, daß nach Weglassen der Salzsäure leicht dyspeptische Erscheinungen auftreten.

Seyfarth hat neben der Leberdiät auch Arsen in Form von Arsacetin verordnet, aber keinen besonderen Einfluß dieser kombinierten Behandlung gesehen.

Gleichzeitig kann neben der Leberdiät ein Versuch mit Bluttransfusion gemacht werden, denn es besteht kein Zweifel, daß eine Ueberleitung von etwa 500 ccm Blut eines gesunden Spenders in das Gefäßsystem des Kranken einen guten Erfolg hat und lebensrettend wirken kann. Durch eine solche Bluttransfusion ist es möglich, den Allgemeinzustand eines Schwerkranken so weit zu heben, daß Leber in ausreichenden Mengen verzehrt werden kann.

Manche Autoren haben gleichzeitig mit der Leberdiät eine Bestrahlung des Kranken mit ultraviolettem Licht der Höhensonne vorgenommen und glauben, dadurch die Wirkung der Leberkost wesentlich gesteigert zu haben. Andere haben wiederum nicht die Kranken selbst, sondern die rohe Leber eine Zeit lang, 20—40 Min., dem ultravioletten Licht ausgesetzt und glauben, damit ebenfalls eine bessere Wirkung erzielt zu haben als bei der Verfütterung von unbestrahlter Leber.

Ebenso schwer wie der Beginn der Leberbehandlung ist auch das Durchhalten längere Zeit hindurch. Die Einnahme einer so einseitigen Kost für unabsehbare Zeit bedeutet für den Kranken eine außerordentliche psychische Belastung. Hier muß der Wille und die Suggestivkraft des Arztes stärker als der Widerwille des Kranken sein, wenn ein Erfolg erzielt werden soll. Die Diätbehandlung muß zielbewußt, systematisch und lange Zeit hindurch ausgeführt werden. Gelegentliches Darreichen, sei es auch von großen Dosen Leber, ist als zwecklos zu betrachten. Auch zu frühes Einsetzen von Tagen mit gewöhnlicher Kost kann leicht zu Mißerfolgen führen. Nach einer etwa sechswöchigen strengen Leberdiätbehandlung ist fast immer ein annähernd normaler Blutbefund erreicht worden, und nachdem dieser zwei Wochen lang auf ziemlich gleicher Höhe geblieben ist, kann eine gewöhnliche vitamin- und kalorienreiche Kost mit Einschieben anfangs

drei, später nur noch zwei strengen Lebertagen (300 g Leber) eingeleitet werden.

Seit der Einführung der Leberdiät in die Behandlung der perniciösen Anämie hat sich begreiflicherweise die Frage aufgedrängt, ob es nicht möglich wäre, den in der Leber vorhandenen wirksamen Stoff in reiner Form darzustellen. Diese Reindarstellung des wirksamen Stoffes würde dem Kranken ersparen, täglich eine große Menge Leber verzehren zu müssen, und würde es ermöglichen, durch Darreichung des Mittels in konzentrierter Form in leichterer Weise als bisher therapeutische Erfolge zu erzielen. Auch auf diesem Gebiete haben Minot und Murphy Hervorragendes geleistet. Sie haben gemeinsam mit Cohn eine wirksame Leberfraktion hergestellt, indem sie Leber in Wasser lösten, dann mit Alkohol ausfällten und die Fraktion reinigten. Die auf diese Weise gewonnene Substanz zeichnet sich durch ihre Wasserlöslichkeit, Alkoholfällbarkeit und Aetherunlöslichkeit aus. Ferner ist sie frei von Lipoiden und Lecitinen und enthält Spuren von Schwefel und Eisen. Chemisch ist sie als Polypeptid oder Stickstoffbase anzusprechen.

Aehnliche Extrakte sind auf Anregung von Pal in Wien von Dr. Stosius hergestellt worden, mit denen Pal, Huth und andere gute Resultate erzielt haben. Es wurden aus 1000 g Leber 19,8 g Extrakt „Procytol" gewonnen in sirupöser Form mit dem Geschmack von Fleischextrakt. Ein Kaffelöffel dieses Extraktes entspricht 250 g Leber. Nach Pals Angaben unterscheidet sich der von Dr. Stosius hergestellte Extrakt von denen der Amerikaner nur dadurch, daß er nicht Spuren, sondern 0,92% Eisen enthält.

Ein anderes aus der Leber gewonnenes Präparat ist das „Hepartrat", von dem 7,5 g = 500 g des frischen Organs entsprechen. Die Analyse dieses von den Nordmarkwerken in Hamburg hergestellten Präparates ergibt im einzelnen:

N: 7,8%,	NaCl: 1,46%,
P: 3,4%,	Alb.: (+),
S: 0,015%,	Polypept.: (+),
Fe: in Spuren,	Peptone: (+).

Man hat den Kranken von der flüssigen Form (Hepartr. liquidum) 80 g, d. h. etwa 4 Eßlöffel, täglich gegeben. Ferner hat die Firma Stroschein das Extrakt „Martol" (ein Eßlöffel = 200 g

Leber) hergestellt, welches von V. Schilling und Brandenburg mit Erfolg angewendet wurde. Doch stellt V. Schilling fest, daß die Wirkung der Extrakte hinter der der Naturleber zurückbleibt, und deshalb empfiehlt er, bei nicht ausreichender Leberdiät Extraktzulagen, da er dadurch bessere Erfolge erzielt hat als mit den Extrakten allein.

Es sind noch zwei Präparate zu erwähnen, und zwar das nach Schottmüller von den Promontawerken hergestellte „Hepatopson", das andere nach Seyfarth von der Firma Merk-Darmstadt „Leberpulver für Diätbehandlung". Beide Präparate sind keine Extrakte, sondern stellen nur ein getrocknetes Leberpulver dar, das man leichter einverleiben kann als große Mengen frischer Leber. Sie enthalten alle Bestandteile des frischen Organs; ein g von dem Pulver Seyfarths entspricht 5 g Leber.

K. Beckmann hat aus der Rinderleber Fraktionen gewonnen, die das wirksame Prinzip enthalten, eiweiß- und lipoidfrei sind, welche er ohne schädliche Reaktionen subkutan, intravenös und intramuskulär injizieren konnte. Es wurde bei Hunden mit Aderlaßanämien nach subkutanen Injektionen von kleinen Mengen der Substanz eine wesentliche Beschleunigung der Blutregeneration beobachtet. Auch bei zwei Fällen von perniciöser Anämie gelang es ihm ebenfalls, durch subkutane und intravenöse Injektionen von sehr kleinen Dosen einen Erfolg zu erzielen.

Von dem Gedanken ausgehend, daß es sich bei dem wirksamen Stoff in der Leber um ein Vitamin handeln könnte, ist von Seyderhelm, Rosenow, Pal u. a. das bei Rachitis hochwirksame Vitamin „D" in Form des „Vigantols" (bestrahltes Ergosterin) auch bei den an perniciöser Anämie Erkrankten versucht worden. Rosenow ging in der Weise vor, daß er den Kranken die reine Leberdiät nur so lange gab, bis erkennbar war, ob eine Besserung erfolgte oder nicht. Dann hat er dieser Diät „Vigantol" zugefügt, gelöst in Olivenöl oder in Tablettenform, 3 mal täglich 8 Tropfen bezw. 3—4 Tabletten, d. h. etwa 8—9 mg „Vigantol" pro Tag. Durch die so kombinierte Diätbehandlung wurden von Rosenow zwei Kranke mit gutem Erfolg behandelt, während ein dritter sich gegenüber dieser Behandlungsart vollkommen refraktär verhielt. Die alleinige Darreichung des „Vigantols" hat sich bei der perniciösen Anämie als unwirksam erwiesen.

Welche Form der Lebertherapie in Zukunft im einzelnen Falle angewandt werden soll, ob Leberspeisen oder die aus der Leber gewonnenen verschiedenen Extrakte, und auf welchem Wege das wirksame Prinzip in den Körper gelangen soll, müssen noch weitere Forschungen ergeben. Eines steht bis jetzt nur fest, daß die Lebertherapie bei der perniciösen Anämie die Therapie der Wahl ist.

Die Leberdiät wird auch von den schwer Anämischen im allgemeinen gut und ohne jeden Schaden vertragen; 8—14 Tage nach dem Beginn, oft schon nach kürzerer Zeit, war die Besserung des Allgemeinbefindens deutlich erkennbar. Der Appetit wurde besser, die leichten Darmbeschwerden, Verstopfung oder Durchfälle schwanden. Nach kürzerer Zeit klagten die Kranken nicht mehr über Zungenbrennen. Erstaunlich ist die meist recht beträchtliche Gewichtszunahme während der Behandlung.

Auf Grund der Ernährungstherapie erfolgte in nahezu allen Fällen prompt eine günstige Umwandlung des Blutbildes zugleich mit einer weitgehenden Besserung der Krankheitserscheinungen, gleichgültig ob die Leberdiätbehandlung bei einem ersten Anfall oder in einem späteren Zustand der Krankheit begonnen wurde. Als erstes Zeichen der günstigen Reaktion auf die Leberzufuhr tritt mit Regelmäßigkeit eine oft sehr ausgeprägte Vermehrung der jugendlichen, roten Blutkörperchen, von Retikulozyten vorübergehend in Erscheinung. Die Menge der im Blutbild auftretenden Retikulozyten steht zur Gesamtzahl der roten Blutkörperchen in einem gewissen Verhältnis. Noch bevor eine deutliche Zunahme der Erythrozyten zu verzeichnen ist, steigt die Zahl der Retikulozyten bei Aufnahme genügender Lebermengen auf 15—30% der Erythrozyten. Auf die Beobachtung dieser durch Supravitalfärbungen nachweisbarer jugendlicher roter Blutkörperchen ist bei der Ueberwachung der Leberdiät ganz besonders Wert zu legen, da deren vermehrtes Auftreten als das sicherste und früheste Ansprechen des Knochenmarkes gelten kann. Ist nun ein annähernd normaler Blutstatus erreicht worden, so nimmt die Zahl der supravitalfärbbaren Erythrozyten bei Fortschreiten der Besserung wieder ab, hält sich aber unter der Leberkost von Fall zu Fall verschieden auf 5—15% und sinkt später auf 3—5% herab. Nach monatelanger Behandlung, auch wenn wöchentlich nur zwei oder drei

Lebertage eingeschaltet werden, bleibt die Zahl der Retikulozyten erhöht. Die Vermehrung der korpuskulären Elemente übertrifft gewöhnlich den Anstieg der Hämoglobinmenge, sodaß der vorher erhöht eFärbeindex mit dem Einsetzen der Erythrozytenausschwemmung allmählich absinkt und bisweilen subnormal wird, steigt aber bei jeder Verschlechterung wieder auf eins und darüber an. Im Eiweiß- und Reststickstoffgehalt des Plasmas vollziehen sich keine Veränderungen, während der Eiweißgehalt der roten Blutkörperchen im direkten Verhältnis zur Zunahme der Hämoglobinkonzentration anwächst.

Ein weiteres Zeichen der Besserung des Allgemeinbefindens ist ferner das schnelle Verschwinden der für die perniciöse Anämie so charakteristischen Färbung der Haut. Hand in Hand mit der Besserung des Allgemeinzustandes und des Blutbildes findet man eine regelmäßig zunehmende Verminderung der anfangs stets vermehrten Urobilin- und Urobilinogenausscheidung im Stuhl und Urin. Auch das Uebermaß an Gallenfarbstoff im Serum geht sehr rasch mit dem Anstieg der Erythrozytenzahl zurück, sodaß häufig innerhalb von drei Wochen der Bilirubinspiegel unter dem Normalwert absinkt.

Bei sorgfältigem Einhalten der Leberdiät kann in durchschnittlich 4—6 Wochen ein annähernd normaler Blutbefund erreicht werden. Die Anisozytose und die Poikilozytose verschwinden. Jedoch bleiben in allen Fällen geringe Reste übrig, sodaß auch bei fast normalen Erythrozytenzahlen eine geringe Anisozytose und Poikilozytose nachzuweisen ist. Die kernhaltigen roten Blutkörperchen verschwinden sehr schnell, etwas langsamer die Megalozyten. In schweren Fällen fand Schottmüller, daß Hämoglobin und Zahl der Erythrozyten schnell unter dem Einfluß der Leberdiät stiegen, daß aber das charakteristische Zeichen der perniciösen Anämie, die Makrozytose, nur langsam zurückging. Einzelne Megalozyten wurden von ihm noch nach wochenlanger Leberdarreichung im kreisenden Blute gefunden. Daraus schließt Schottmüller, daß durch die Leberdiätbehandlung der perniciösen Anämie symptomatisch ein außerordentlicher Erfolg erzielt wird, die Krankheit aber als solche nicht behoben wird.

Etwas später als die Vermehrung der Erythrozyten ist bei Beginn der Leberdiät ein deutliches Ansteigen der Leukozyten-

zahlen und eine Vermehrung der Neutrophilen festzustellen. Stabkernformen der Granulozyten treten auf, die eosinophilen und die basophilen Leukozyten sind in vermehrter Menge nachzuweisen. Die bei der perniciösen Anämie sonst zu findende Leukopenie mit relativer Lymphozytose macht also einer Leukozytose Platz, bei der die Lymphozyten vorübergehend zurücktreten. Auch eine Vermehrung der Blutplättchen ist unter dem Einfluß der Leberdiät festzustellen, die etwas langsamer sich geltend macht und bisweilen zu einem vorübergehenden Ueberschreiten der normalen Plättchenzahlen führt, und mit deren Einsetzen die pathologisch geformten Trombozyten rasch verschwinden.

Besonders auffällig ist die Vermehrung der Eosinophilen im Blutbild. Unter der Leberdiät, wie sie im allgemeinen angewandt wird, treten 10—15% Eosinophile auf. Wurde gleichzeitig der Körper bestrahlt, so stieg die Zahl der Eosinophilen überraschend hoch an. Setzt man eine intermittierende Behandlung, d. h. 2—3 strenge Lebertage wöchentlich ein, so sinkt die Zahl der Eosinophilen allmählich auf 3—5% und weniger ab. Auch bei Blutgesunden, die die Leberdiät streng durchgeführt haben, kann man die Vermehrung der Eosinophilen beobachten. Nach Absetzen der Leberkost klingt die Eosinophilie langsam ab. Die supravitalgranulierten Erythrozyten zeigen beim Gesunden unter diesen Bedingungen eine deutliche, aber nicht so auffallende Vermehrung wie die Eosinophilen.

Mit übermäßigem und zu lange anhaltendem Genuß von Leber läßt sich eine Erythrämie hervorrufen. Dabei kann es zu einer Hypertonie der Arterienwand kommen und zu einem Anstieg des Blutdruckes. Der Komplex erinnert an die Polycytämia rubra hypertonica. Man muß in solchen Fällen sofort die Leber absetzen, die Menge wesentlich vermindern und intermittierend regelrechte Kost geben, worauf die Erscheinungen zurückgehen. Der Blutzuckerspiegel zeigt normale Werte; hypoglykämische Zustände im Anschluß an große Lebermahlzeiten sind bisher nicht beobachtet.

Morawitz, R. Stern u. a. erlebten zwar keine Fehlschläge, dagegen die Auslösung schwerer Gichtanfälle durch die Lebertherapie. Ueber Mißerfolge berichten Naegeli und Neuburger, die allerdings V. Schilling auf ungeeignete Fälle zurückführt und für die man die Lebertherapie nicht verantwortlich machen dürfe.

Besonders wichtig ist, daß in keinem mit Leberdiät behandelten Fall trotz raschesten Umschwungs im Allgemeinbefinden und sehr frühzeitiger, nachweisbarer Besserung des Blutbildes eine sog. Blutkrise, d. h. Ausschwemmung zahlreicher, kernhaltiger roter Blutkörperchen, beobachtet wurde, während ein solches Verhalten nach den von früher her vorliegenden Erfahrungen bei rasch einsetzender Remission die Regel zu sein pflegte. Unter der Lebertherapie findet man ein viel milderes Einsetzen der Regenerationserscheinungen, die aber sehr bald eine ungleiche Höhe erreichen. Nach Betrachtung der „dicken Tropfen" fiel V. Schilling auf, daß das Erscheinungsbild der Netzformen ein ganz anderes wird. Das Bild des „dicken Tropfens" zeigt bei einer spontanen Remission stets große oft zerrissene, manchmal in starke basophile Punktierung übergehende Netzformen, während die „dicken Tropfen" der mit Leberdiät behandelten Kranken das Bild einer exessiven Regeneration durch größtenteils ganz normale, kleine und gleichmäßig blaue Netze erkennen lassen, sobald die primäre Intoxikation überwunden ist. Dieses Bild ähnelt sehr den bekannten Regenerationsbildern nach starken Blutungen oder nach Milzexstirpation bei dem hämolytischen Ikterus, wo das Knochenmark an sich gesund ist. Dies bedeutet nach V. Schilling, daß unter dem Einfluß der Leberdiät die Blutregeneration bei den perniciös Anämischen in einer durchaus normalen Weise erfolgt.

Die Roßsche Parasitenmethode des „dicken Tropfens" hat V. Schilling seit 1916 auch für die Beobachtung der Blutregeneration eingeführt. Sie hat sich als die einfachste, eindrucksvollste und feinste Technik zur Erkennung des Auftretens jugendlicher Erythrozyten erwiesen. Nach V. Schilling zeigt sich bereits der Zustand der Blutregeneration mit + bis ++, den man im Ausstrich nur mit allergrößter Aufmerksamkeit erkennt, praktisch aber übersieht.

Die starken Regenerationsformen zeigen sich nur im Anfang der Vermehrung, um nach einigen Wochen nach Erreichung der normalen Zahl nach und nach abzuklingen und bei den fertigbehandelten Fällen wie im normalen Blutbild ganz spärlich zu werden. Diese Erscheinung wird von V. Schilling als ein Beweis angesehen, daß hier ein schnellerer Uebergang von der megalozytären Blutbildung in die normale Blutbildung stattfindet. Im

Gegensatz zu Naegeli, der die Megalo- und Normoblasten als zwei ganz getrennte Zellgenerationen ansieht (die erste eine rein embryonale Form, die zweite eine rein sekundäre Dauerform), betrachtet V. Schilling die Megaloblasten als eine durch dauernde Reizung und gleichzeitige Schädigung des Knochenmarks entstehende ursprünglichere Form der Erythrozyten. Weiterhin hielt V. Schilling im Gegensatz zu Naegeli den Uebergang einer megaloblastischen Blutbildung durch weitere Ausreifung der Zellen in eine normale Form nach Beseitigung der Schädigungsursache für möglich, wie das auch Zadek durch mehrfache Knochenmarkspunktionen desselben Falles an ein und derselben Stelle während verschiedener Krankheitsstadien zeigen konnte. Es fand sich z. B. in vivo während der Remission gelbes Mark und an der Leiche desselben im Rezidiv Verstorbener an genau der gleichen Stelle rotes megaloblastisches Knochenmark. Diese Ansicht scheint durch die Bilder bei der Leberregenration bestätigt zu sein. Sie sprechen durchaus gegen die Annahme, daß die primäre Ursache der perniciösen Anämie im Knochenmark gelegen ist.

Die mit großer Regelmäßigkeit nach Durchführung der Leberdiät einsetzenden Blutveränderungen sind von einer geradezu erstaunlichen Besserung begleitet. Rasch gehen Folgeerscheinungen der Anämie wie Atemnot, Schwäche, Herzklopfen, Oedeme und Reizbarkeit zurück. Bisweilen macht sich die symptomatische Besserung schon nach wenigen Tagen bemerkbar, bevor überhaupt eine Zunahme der Sauerstoffträger und des Blutfarbstoffes zu erkennen ist. So kann schon innerhalb von 8—10 Tagen die zitronengelbe, blasse Hautfarbe vermindert sein. Mit der Zunahme der Erythrozyten entwickelt sich ein rosiges Hautkolorit, welches darauf zurückgeführt wird, daß die Gefäße, die das Blut mit dem höheren Erythrozytengehalt führen, durch die noch pathologische Haut und Subkutis durchschimmern. Während der ersten Wochen verlieren die Kranken gewöhnlich durch Ausschwemmung von Oedemen etwas an Gewicht, dann setzt eine rapide Gewichtssteigerung ein. Der Besserung des Allgemeinbefindens geht eine Zunahme der Eßlust parallel, die eine Aufnahme größerer Lebermengen erleichtert. Die bei der perniciösen Anämie häufig vorhandenen Verdauungsstörungen und dyspeptischen Erscheinungen schwinden bald während der Diätbehandlung. Seyderhelm sah bei

der Untersuchung des Magensaftes nach Leberextraktbehandlung die vor der Behandlung massenhaft vorhandenen Colibakterien ganz verschwinden. Die als Frühsymptom charakteristische Huntersche Zunge mit den schmerzhaften Bläschen und Rötungen im Bereich des vorderen Teiles der Zunge bilden sich bald zurück, sodaß die Zungenschleimhaut innerhalb von wenigen Monaten wieder ein normales Aussehen gewinnt. Die Achylia gastrica bleibt trotz des Rückganges der Symptome von seiten des Verdauungskanals besstehen.

Auch hinsichtlich der Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems werden im allgemeinen gute Resultate erzielt, wenn auch diese Störungen viel langsamer und in geringerem Umfange auf di eBehandlung reagieren als die übrigen Krankheitssymptome. Erscheinungen, die noch nicht lange Zeit bestanden haben, sprechen viel leichter auf die Diätbehandlung an als solche chronischen Charakters. Die erst kurze Zeit bestehenden Zeichen der Rückenmarksläsionen zeigen erst eine Rückbildung (Schwinden von Parästhesien, Wiederauftreten von normaler Sensibilität), nachdem der Blutbefund wochen- oder monatelang annähernd normal war. Verschiedentlich bessern sich die Koordinationsstörungen, wofür in erster Linie wahrscheinlich eine Zunahme der Muskelkraft verantwortlich zu machen ist. V. Schilling hat einen Fall beobachtet, wo die schwere Ataxie nach längerer Leberdiätbehandlung vollkommen geschwunden ist. Es wurde auch die Beobachtung gemacht, daß hin und wieder Patellarreflexe, die vor der Behandlung nicht mehr auslösbar waren, nach einer erfolgreichen Leberdiätkur wiederkehrten. So teilt Pal mit, daß er einen 42jährigen Mann mit spinalen Erscheinungen (Inkontinentia alvi et vesicae), Sensibilitätsstörungen an den oberen Extremitäten und Lähmung der beiden Nn. femorales et peronei mit Leberextrakt („Procytol") behandelte. Bald traten alle nervösen Störungen zurück und die vorher fehlenden Patellarreflexe wurden wieder auslösbar.

H. Lottig hat die Gelegenheit gehabt, fünf Fälle von der bei perniciöser Anämie auftretenden Hinterstrangdegeneration, der sogenannten funikulären Myclitis, mit Leber zu behandeln, wobei er weniger die Besserung der einzelnen krankhaften Symptome, wie Paresen, Ataxie, Reflexe usw. betont, als die vom Nervenstatus direkt abhängenden praktischen Leistungen des Aufstehens,

des Gehens usw. Ueber günstige Erfolge ebenfalls bei solchen Kranken berichten auch W. Wolff, Solms, Kanisch u. a.

Man kann selbstverständlich nicht erwarten, daß da, wo eine weitgehende Zerstörung im Bereich des nervösen Apparates vor sich gegangen ist, diese durch die Lebertherapie wieder reparabel wird; denn wie bekannt, kann die einmal zu Grunde gegangene Nervenzelle durch eine neue nicht ersetzt werden. Aber auch der Stillstand, wie er angeblich in den meisten Fällen beobachtet worden ist, würde an sich gebührend hoch einzuschätzen sein.

Bei der Kürze der seit Einführung der Lebertherapie verflossenen Zeit ist es naturgemäß noch nicht möglich, ein abschließendes Urteil über die Dauerwirkung abzugeben. Insbesondere fehlen noch ausgedehnte Erfahrungen darüber, ob es nötig ist, die so gebesserten Kranken nun dauernd mit Leber weiterzubehandeln, oder ob es möglich ist, zu bestimmter Zeit ohne Schaden für die Kranken die Behandlung abzubrechen. Soweit man aus der bisherigen Erfahrung urteilen kann, scheint eine dauernde Zufuhr von Leber, wenn auch wohl in geringer Menge, doch notwendig zu sein; denn man hat in mehreren Fällen schon 2—3 Wochen nach Absetzen der Behandlung eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens und auch des Blutbildes beobachtet, die sofort nach erneuerter Behandlung wieder ausgeglichen war. Die endgültige Beantwortung dieser Frage ist aber für die Beurteilung der Wirkungsweise vo ngroßer Bedeutung; denn so wird es möglich sein, zu entscheiden, ob die Leberdiät eine echte Heilung der perniciösen Anämie herbeiführt, oder nur die Beseitigung der führenden Symptome der Anämie bewirkt.

Ueber die Beeinflussung sekundärer Anämien durch die Leberdiät sind die Ansichten noch sehr geteilt. Minot und Murphy sind der Meinung, daß die Leberdiät ein spezifisches Mittel gegen die perniciöse Anämie ist; bei sekundärer Anämie sei kein derartiger Erfolg zu erwarten. Sie behaupten sogar, daß man aus dem Versagen der Diät eine falsche Diagnose annehmen dürfte. Nach V. Schilling, der wie auch andere Autoren günstige Erfolge ebenfalls bei Anämien verschiedener Aetiologie erzielt hat, scheint die Leberdiät nicht nur, wie Minot und Murphy annehmen, wichtige Aufbaustoffe für das rote Blutkörperchen der perniciösen Anämie zu liefern, sondern für das rote Blutkörperchen überhaupt,

und deshalb ist die Diät auch bei einfachen Anämien gut wirksam. So zeigte Schiff an zwei Kindern im zweiten Lebensjahr die gute Wirkung der Lebertherapie bei rachitischer Anämie. Nach Versagen aller bisher üblichen Behandlungsmethoden, einschließlich Bluttransfusionen, stiegen im ersten Falle innerhalb zweier Monate das Hämoglobin von 33% auf 75%, die Erythrozyten von 3,8 auf 7,4 Millionen, im zweiten Fall während der zweiwöchentlichen Leberdiätbehandlung das Hämoglobin von 62% auf 70%, die roten Blutkörperchen von 4 auf 6,5 Millionen.

Seyfarth konnte bei Carcinomanämien und bei sekundären Anämien infolge Leukaemien, bei Lymphogranulomatose und in einem Fall von schwerer Luesanämie keine guten Erfolge erzielen. Anders verhielten sich die Anämien infolge akuter Bleivergiftung und großer oder anhaltender Blutverluste. So ist bei einem Fall von sekundärer Anämie infolge Hämorrhoidalblutungen der Hämoglobingehalt von 55% auf 85%, und die Zahl der roten Blutkörperchen von 3,2 auf 4,9 Millionen gestiegen. Nach Beseitigung der Hämorrhoiden hat sich der Blutbefund noch weiter gebessert und ist auch nach Weglassen der Leberdiät unverändert geblieben. In einem zweiten Fall, wo die sekundäre Anämie die Folge von Blutungen aus Oesophagusvarizen war, ist diese ebenfalls durch Leberdiät beseitigt worden. Strisower hat einen Fall beschrieben, wo bei einem Patienten mit Magencarcinom und schwerer sekundärer Anämie durch die Leberdiät auch der Appetit sich gebessert hat, und in der fünften Woche die Zahl der Erythrozyten von 2,1 auf 3,8 Millionen gestiegen ist. Eine Gewichtszunahme von 7 kg und Schwinden der Mattigkeit trat auf.

Auch die bei Tuberkulose auftretende sekundäre Anämie konnte durch die Lebertherapie günstig beeinflußt werden.

Bis jetzt hat man die sekundäre Anämie der Tuberkulösen durch eine Eisen-Arsentherapie behandelt. Die damit erzielten Resultate waren bei einer großen Anzahl der Fälle nicht befriedigend. Dieses umsomehr, als die Verabfolgung von Eisen- und Arsenpräparaten häufig gastrische Störungen verursachten, die weiterhin dazu angetan waren, den schon schlechten Appetit der Kranken zu beeinträchtigen. Newton versuchte nun diese sekundäre Anämien der Tuberkulösen durch Verabreichung von Leberpräparaten zu beeinflussen. Bei einer großen Anzahl von

Lungenkranken wurde das Präparat „Hepartrat“ mit gutem Erfolg angewandt. Schon wenige Tage nach der Darreichung trat eine deutliche Steigerung des Appetits in Erscheinung, die mit einer auffälligen Besserung des Allgemeinbefindens verbunden war. Für gewöhnlich zeigten sich nach 8 Tagen die ersten Veränderungen am roten Blutbild. So gelang es in einigen Fällen innerhalb von 14 Tagen das Hämoglobin von 60% auf 80% zu steigern. Besonders wirkungsvoll gestaltete sich die Lebertherapie nach großen Lungenblutungen, die mit starker Herabsetzung des Hämoglobin- und Zellgehaltes einhergingen.

Nun hat man schließlich die Lebertherapie auch bei der sogen. perniciösen Anämie mit bekannter Ursache, d. h. bei der durch Bothriocephalus latus, Gravidität und Lues hervorgerufenen hyperchromen Anämien mit Erfolg angewandt, bevor die Ursache der Anämie beseitigt wurde. Raphael beschreibt einen Fall von Bothriocephalus-Anämie, den er vor der Abtreibung des Wurmes mit Leber behandelt hat. Der Allgemeinzustand besserte sich weitgehend, der Blutfarbstoff und die Erythrozytenzahl stiegen. Dann wurde eine spezifische Abtreibungskur vorgenommen, wodurch zwei Exemplare von Bothriocephalus latus herausbefördert wurden. Die Leberdiät wurde dann abgesetzt, der Blutbefund blieb unverändert. Auch Schottmüller berichtet über einen Fall der Besserung der Bothriocephalus-Anämie durch Leber, bevor der Parasit abgetrieben werden konnte.

Ueber die Wirkung der Leberdiät bei der durch Gravidität verursachten hyperchromen Anämie berichtet Deshamps. Bei einer 27 jährigen Erstgebärenden mit Gravidität im sechsten Monat bestand eine hochgradige hyperchrome Anämie. Der Kranken wurde Leberdiät in der üblichen Form gereicht. In 29 Tagen stieg die Erythrozytenzahl von 1,8 auf 5 Millionen und hielt sich während der ganzen Schwangerschaft zwischen 4 und 5 Millionen.

Wie man sieht, ist die Lebertherapie nicht, wie anfangs angenommen wurde, nur für die perniciöse Anämie bestimmt, sondern sie vermochte ihre bessernde, wenn auch nicht heilende Wirkung auch bei anderen Krankheiten zu entfalten.

Die bedeutungsvolle Arbeit von Minot und Murphy über die diätetische Behandlung der perniciösen Anämie hat erneut die Auf-

merksamkeit auf die Frage der Pathogenese dieser Erkrankung gelenkt.

Man kann die Verschiedenheit der Anschauungen über den Entstehungsmechanismus der perniciösen Anämie auf eine kurze Formel bringen: Entweder handelt es sich darum, daß die Erythrozyten von vornherein in irgendeiner Hinsicht minderwertig sind und daher einem schnellen Untergange verfallen — diese Ansicht vertraten Ehrlich, später auch Engel und Naegeli — oder aber die Erythrozyten sind an sich normal, sie gehen nur schnell zu Grunde, da in der Peripherie ein hämolysierendes Agens auf sie einwirkt. Die sogen. megaloblastische Degeneration ist nach dieser Auffassung nur eine Abwehrmaßnahme des Organismus, ausgelöst durch die gewaltigen Ansprüche, die an die Leistung des blutbildenden Apparates gestellt werden. Pappenheim, der Vertreter dieser Ansicht, hat die perniciöse Anämie als hämophthisische Anämie bezeichnet. Türk stellt ebenfalls den beschleunigten Untergang der Erythrozyten in den Mittelpunkt des pathologischen Geschehens, ebenso Eppinger, Morawitz, Zadek u. a.

Die Anhänger der Ehrlichschen Anschauung von der primären Erkrankung des Knochenmarkes stützen sich besonders darauf, daß man eine perniciöse Anämie aus dem Blutbilde schon diagnostizieren kann, bevor überhaupt eine nennenswerte Anämie vorhanden ist.

Demgegenüber verweisen die Verfechter der Lehre von der peripheren Hämolyse auf die günstigen Ergebnisse der Entfernung der Milz, ferner darauf, daß es mit den bisherigen Methoden nicht gelingt, die Hinfälligkeit und die Minderwertigkeit der Erythrozyten bei der perniciösen Anämie darzutun. Auch die Tatsache, daß die Erscheinungen der megaloblastischen Degeneration während der Remission schwinden können, kann ebenfalls für die Lehre von der peripheren Hämolyse ins Feld gezogen werden.

Zu dieser auch für die ätiologische Forschung so wichtigen Frage nehmen nun auch Minot und Murphy Stellung. Nachdem es ihnen gelungen ist zu zeigen, daß die Leberdarreichung einen spezifischen, von keinem anderen Mittel auch nur annähernd erreichten Einfluß auf die perniciöse Anämie besitzt, erörtern sie Erklärungsmöglichkeiten für diese so auffallenden Ergebnisse. In der Leber ist nach Ansicht von Minot und Murphy eine Substanz

vorhanden, die zum normalen Aufbau der Erythrozyten nötig ist. Die perniciöse Anämie, die durch einen irgendwie bedingten Mangel an diesem noch unbekanten Stoffe im intermediären Stoffwechsel zustande kommt, findet nach Ansicht der amerikanischen Forscher ihren Platz in der Nähe der Avitaminosen. Weil bestimmte Stoffe fehlen, die für den Zellteilungsvorgang der kernhaltigen roten Blutkörperchen im Knochenmark eine Conditio sine qua non seien, komme dieser Prozeß der Blutbildung ins Stocken und bewege sich schließlich auf Wegen, wie sie einst im embryonalen Leben physiologisch waren; so kommt es zur megaloblastischen Umstellung des Knochenmarks. Wenn nun nach Leberdarreichung das rote Blutbild sich der Norm wieder nähere, beschreite auch im Knochenmark der Erythrozytenbildungsvorgang wieder morphologisch normale Wege. Minot und Murphy glauben, daß der Mangel dieser spezifischen Substanz nicht nur einerseits zur Entwicklungsstörung der roten Blutkörperchen, sondern ebenso auch zu den bekannten degenerativen Störungen im Rückenmark führt.

Die Autoren, die sich bisher mit der Leberbehandlung beschäftigt haben, sind sich über deren Wirkungsweise noch nicht einig. Jungmann hebt hervor, daß die Wirkungsweise der Lebertherapie nicht eine verstärkte Regeneration, sondern die Aufhebung der pathologisch gesteigerten Blutzerstörung sei: Er begründet diese Ansicht mit dem Fehlen der sonst auftretenden Blutkrisen und damit, daß durch Zuführung großer Mengen von Leber auch bei Normalen eine Zunahme der Erythrozytenzahl möglich sei. Auch andere Autoren (H. Schulten, Zadek, Campanicci u. a.) sind auf Grund klinischer Beobachtungen und experimenteller Untersuchungen zu derselben Auffassung gekommen. Für die im Anfang der Leberbehandlung stets auftretenden Zeichen einer gesteigerten Blutregeneration (das Auftreten zahlreicher Retikulozyten) gibt Schulten z. B. folgende Erklärung: „Der stärkste Reiz zur Blutneubildung ist ein Hämoglobinmangel, zumal wenn er mit Hämolyse einhergeht. Bei der perniciösen Anämie kann sich dieser Reiz nicht voll auswirken, weil das Toxin nicht nur Hämolyse, sondern möglicherweise auch Regenerationshemmung bewirkt. Wird das Toxin dann durch Leberzufuhr gebunden, so kann die Regeneration die der Stärke der Anämie entsprechende Höhe erreichen."

Im Gegensatz dazu nimmt Seyfarth an, die Lebertherapie sei ein gewaltiger Knochenmarkreiz. „Dafür sprechen", schreibt er, „bei den Anämischen eine gewaltige Vermehrung der Retikulozyten, das Ansteigen der Leukozytenwerte, die Neutrophilie, das Auftreten stabkerniger Leukozyten und die Vermehrung der Eosinophilen."

Pal betrachtet die Leber als Aufstapelungsorgan noch unbekannter Hormone, die Reizstoffe für die Erythrozytenbildung sind und auch in Schilddrüse, Nebennieren, Keimdrüsen und Milz vorkommen. Schwarz sieht in der Leberdiät eine Art Substitutionstherapie. Er begründet diese Ansicht damit, daß im Embryonalleben vor der Bildung der Leber nur eine megaloblastische Blutbildung vor sich gehe, der dann erst eine normoblastische folge.

Auch hinsichtlich der Ursache der perniciösen Anämie stehen sich mehrere Anschauungen gegenüber, die grundsätzlich verschieden sind.

Minot und Murphy glauben, die perniciöse Anämie werde durch eine chronisch einseitige Ernährung verursacht, die schließlich zu einem Versagen der Leberfunktion und damit zu einer degenerativen Veränderung des Knochenmarkes führe, das die Störung durch megaloblastische Zellbildung zu kompensieren versuche. Es fehle bei der Krankheit eine für den Aufbau der Erythrozytenstromata notwendige Substanz. Diese Substanz könne durch die Leberdiät dem Körper zugeführt werden.

Ebenso vertritt V. Schilling die Ansicht, daß eine Leberschädigung im Vordergrund stehe, die sekundär eine Blutschädigung verursacht. Er weist auf die Blutgiftanämien, die dem perniciösen Blutbild am ähnlichsten sind, bei denen immer zuerst die Leberschädigung und dann die Blutschädigung auftritt, hin. An Hand einer Statistik von über 2 820 Fällen der Anämia perniciosa zeigt V. Schilling, daß zur gleichen Zeit mit den Leberschädigungen durch Salvarsan, mit Epidemien von katarrhalischem Ikterus, mit der Neigung zur Pigmentierung und anderer Zeichen gestörter Leber-, vielleicht Nebennierenfunktion eine Verdoppelung, sogar Verdreifachung der Fälle von Anämia perniciosa auftraten.

Von anderen Autoren ist die Anämia perniciosa als Avitaminose bezeichnet worden. Sie weisen darauf hin, daß das Leiden durch den Krieg infolge der schlechten Ernährung häufiger geworden sei, und es mit Vorliebe gegen Frühling rezidiviere.

Von den Vitaminen hat man fast alle als krankheitsauslösend angeschuldigt. Simonds, Becker und Mc Collum glaubten, es fehle der Anämia perniciosa das Vitamin „E", das z .B. in Weizenkeimen reichlich enthalten ist. Die Zufuhr dieser Keime vermochte die Krankheit aber nicht zu beeinflussen. Der Umstand, daß dieses Vitamin „E" wasserunlöslich, das wirksame Leberprinzip wasserlöslich ist, spricht ebenfalls gegen die ätiologische Bedeutung dieses Vitamins.

Auch das Fehlen von Vitamin „A", „B" und „C" wurde angenommen und durch entsprechende Maßnahmen zu heben versucht. Das Resultat war aber stets negativ. Ueber die Wirkung des Vitamins „D" (aktiviertes Ergosterin, Vigantol) haben Seyderhelm und Tamman berichtet. Sie zeigten, daß Gallenfistelhunde anämisch werden, wenn die Galle ständig wegfließt und nicht zur Rückresorption gelangt. Durch Gallenzufuhr oder aktiviertes Ergosterin ließ sich die Anämie beheben. Leberextrakt vermochte dies nicht. Bei der perniciösen Anämie war der Einfluß des Vigantols, wie ich schon an anderer Stelle erwähnt habe, keineswegs befriedigend.

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß der in der Leber vorhandene wirksame Bestandteil keinem der bekannten Vitamine entspricht. Trotzdem nehmen die amerikanischen Forscher bei der perniciösen Anämie eine Störung durch Ausfall eines lebenswichtigen Bestandteils für die Erythrozytenbildung oder -reifung an; vertreten den Standpunkt, die Leber ersetze etwas Fehlendes, sie wirke substituierend.

Interessante Versuche veröffentlichte Macht. Er ließ Serum von Perniciosakranken auf Pflanzensamen (Lupinus albus) einwirken und beobachtete eine Wachstumshemmung. Durch Vergleich der Wirkung von normalem Serum konnte er einen phytotoxischen Index bestimmen, der bei der Perniciosa stets erhöht war. Wurde nun perniciös-anämisches Serum einer ultravioletten Bestrahlung unterzogen, so nahm seine Giftwirkung ab. Zusatz eines Lichtsensibilisators, z. B. Eosin, Fluorescin, beschleunigte die Entgiftung bei der Bestrahlung. Daraufhin führte Macht die entsprechenden Bestrahlungsversuche bei perniciöser Anämie nach Tetrabromfluorescininjektion aus und konstatierte tatsächlich einen Einfluß auf das Blut, welcher aber hinter demjenigen der gewöhnlichen

Leberbehandlung zurückblieb. Vergleiche mit der Sprue, die oft die nämlichen Blutveränderungen wie die perniciöse Anämie erzeugt, ergaben, daß die Erhöhung des phytotoxischen Index ausschließlich der echten Biermerschen Krankheit zukommt. Die Giftigkeit des Serums ging bei der perniciösen Anämie im Laufe der Leberdiät deutlich zurück.

Diese Ergebnisse Macht's bilden eine wesentliche Stütze für die Gifttheorie, als deren Hauptvertreter Hunter, Grawitz und Seyderhelm zu nennen sind.

Der Gedanke einer interstinalen Intoxikation wird immer wieder durch die Tatsachen aufgedrängt, daß Würmer (Bothriocephalus latus, Tänien u .a.) und Wurmgifte hyperchrome Anämien erzeugen können, ferner durch den Nachweis der Glossitis, der Achylie, des Vorkommens von Bakterien im Magen und in den obersten Darmpartien. Ob dies Streptokokken, Colibazillen oder B. B. Welchii sind, spielt nach Seyderhelm keine Rolle; wesentlich ist die Ueberwucherung sonst keimfreier Abschnitte durch eine Dickdarmflora. Seyderhelm hebt besonders hervor, daß nicht die Anwesenheit dieser Giftquelle als solche für die Entstehung der schweren Allgemeinschädigung genüge, wie das Hanke und Kössler nachgewiesen haben. — Sie konnten im normalen Darminhalt häufig außerordentlich große Dosen von giftigen Aminen nachweisen, deren Menge in die Blutzirkulation gelangt, eine schwere Anämie resp. den Tod herbeigeführt hätte. Hanke und Kössler nehmen wie Seyderhelm an, daß derartige Amine während des Vorganges der Resorption und Passage durch die Darmschleimhaut entgiftet werden. Sie glauben, daß nicht nur das Moment eines vermehrten Angebots von derartigen Substanzen aus dem Darm eine wichtige Rolle spiele, sondern als viel wichtiger: eine Störung der Darmschleimhaut in Bezug auf die Fähigkeit, Eiweißabbauprodukte bei der Passage weiter abzubauen. Seyderhelm hält es für möglich, daß eine zunächst noch unbekannte Noxe zu einer empfindlichen Schädigung dieser wichtigen Funktion des Darmepithels führt, und die Giftwirkung stellt unter dieser Annahme ein sekundäres Moment dar.

Eine andere Theorie wird von Jungmann vertreten. Er weist darauf hin, daß man bei Leberdiät schon am 3.—4. Tage eine bedeutende Besserung des Allgemeinbefindens konstatieren kann

in einer Zeit, in der noch keine Verbesserung der Blutbeschaffenheit zu finden ist. Diese tritt erst am 5.—7. Tage auf. Durch Untersuchungen der Urobilinausscheidung zeigt nun Jungmann, daß der Lebererfolg auf eine Verminderung des Blutunterganges zurückzuführen ist. Dieser günstige Einfluß erfolgt nach Jungmann auf dem Wege über das retikuloendotheliale System, das bei der perniciösen Anämie in krankhafter Weise Blutkörperchen zerstört. Diese Ansicht wurde schon von Eppinger vertreten, aus welchem Grunde er als erster die Milzexstirpation bei solchen Kranken ausführen ließ.

V Schilling erwägt eine hormonale oder endokrine Erkrankung irgend eines Organs als Ursache der echten perniciösen Anämie ,da kaum bei irgend welcher Krankheitsgruppe so typische Bilder auftreten, wie bei den endokrinen Erkrankungen bestimmter sekretorischer Organe.

Dennoch ist es aber trotz aller dieser Erwägungen nicht ausgeschlossen, daß auch ein weiterer exogener Faktor zur Auslösung dieses Krankheitsbildes in Frage kommen kann.

Nach neueren Forschungen ist es V. Schilling gelungen, einen wichtigen Befund bei typischen Fällen von Anämia perniciosa zu erheben. V. Schilling gelang im „dicken Tropfen" und im Ausstrichpräparat die Auffindung recht charakteristischer 2—4 μ langer, verschieden geformter, aber doch einheitlicher Stäbchen in den Erythrozyten bei allen nicht in guter Remission befindlichen Fällen von Biermerscher Krankheit. Die Charakteristika bestehen zunächst in der blaß-blauen Farbe mit deutlicher Neigung zu lila, gegenüber der kraß-blauen Polychromasie und tiefblauen oder purpurnen Bakterienfärbung zufälliger bakterieller Verunreinigungen. Die Stäbchenform ist ganz verschieden von schlank bis plump. Sie lassen im Ausstrichpräparat deutliche Beziehungen zu den Erythrozyten erkennen: sie liegen einzeln, selten zu mehreren innerhalb der Erythrozyten, wobei sie verschiedene Lage einnehmen können. Bei verstärkter Giemsafärbung zeigen sie deutlich einen zarten Purpurton im Gegensatz zu der blauen Struktur der basophilen Punktierung. Die beste Darstellung erzielte V. Schilling im Nilblausulfatpräparat mit der kombinierten Vital-Ausstrichfärbung in der feuchten Kammer nach der von ihm angegebenen Methode. V. Schilling konnte feststellen, daß diese Stäbchen, die von ihm den

Namen „Erythrokonten“ erhielten, bei allen Fällen von perniciöser Anämie vorhanden waren, dagegen aber bei verschiedenen inneren Krankheiten fehlten (außer einigen Leukämien). Wichtig ist, daß diese „Erythrokonten“ während der Leberbehandlung sehr spärlich wurden oder ganz verschwanden und bei einem Rezidiv wiederkehrten.

V. Schilling erwähnt die Möglichkeit, ob die perniciöse Anämie nicht vielleicht nur eine besondere Einheit aus einem größeren Krankheitsgebilde, beide von derselben Aetiologie, herausgehoben wird, wie es auf anderen Krankheitsgebieten bekannt ist. Er führt Vergleiche mit der Lues an. Die Tabes und die Paralyse konnten erst mit der Entdeckung der Luesspirochäte endgültig der Syphilis zugeordnet werden, ebenso kann die Biermersche Krankheit gerade wegen seines streng abgeschlossenen Krankheitsbegriffes einer weit verbreiteten Krankheit untergeordnet sein. Da aber die bisherigen diagnostischen Methoden nicht ausreichen, um eine Verbindung mit einem derartigen Krankheitsgebiete herzustellen, sind wir auf die Definition von Ehrlich-Naegeli angewiesen, wobei es unsicher ist, ob man Fälle mit nur hypochromem Blutbilde oder mit benignem Verlauf oder schließlich mit verwandten Nervenbildern dazurechnen darf. Die Entdeckung der „Erythrokonten“ läßt natürlich an die Möglichkeit der Erregernatur dieser Stäbchen denken; selbst wenn keine absolute Beschränkung auf Perniciosa vorliegt.

Die Züchtung dieser Stäbchen ist bis jetzt in wenigen daraufhin angestellten Versuchen nicht gelungen. Damit ist aber noch nicht gesagt, daß die „Erythrokonten“ nicht als Parasiten bezw. als Erreger der Anämia perniciosa betrachtet werden können; denn V. Schilling hebt ausdrücklich hervor, daß sich solche chronisch angepaßten Schmarotzer außerordentlich schwer züchten lassen.

Die intraerythrozytäre Lage entspricht merkwürdigerweise mehreren bekannten Anämieerregern, die schon durch Züchtung gesichert sind. Dies sind einerseits die Bartonella bacilliformis nach Strong und Tyzzer bei Veruga peruviana, die Bartonella muris ratti (M. Mayer) bei der infektiösen Rattenanämie und andererseits die harmlosen Grahamellen, die sich als Dauerparasiten bei manchen kleinen Tieren (Ratten, Mäusen, Maulwürfen) vorfinden.

Lauda fand bei entmilzten Ratten eine seltsame Erkrankung,

die sogen. „perniciöse Anämie" der Ratten, die sich als übertragbar erwies. Bei ihr entdeckte M. Mayer seine schon im Jahre 1921 bei Trypanosomen und mit Germanin behandelten Ratten gefundenen intraerythrozytären Stäbchen und Kokken wieder und erkannte sie als Erreger der infektiösen Anämie; er konnte sie züchten und die Krankheit durch Arsenpräparate ausheilen.

Danach spielt also die Milz eine Schutzrolle gegen diese Erreger, die bei den meisten Ratten merkwürdigerweise dauernd vorhanden sein müssen.

Deshalb erörtert V. Schilling auch die Möglichkeit, daß es sich bei den „Erythrokonten" vielleicht um einen unspezifischen und relativ harmlosen Symbionten handelt, der unter besonderen Bedingungen (Milz- oder Leberschädigung?) mobilisiert wird, daher gelegentlich auch bei anderen Krankheiten gefunden wird. Die „Infektion" würde sich also dann erst symptomatisch bemerkbar machen, wenn konstitutionelle Abwehreinrichtungen versagen.

Die amerikanischen Autoren haben eine therapeutische Großtat allerersten Ranges vollbracht. Ob das Ziel, die Perniciosa zu heilen, erreicht ist, muß noch dahingestellt werden. Wohl aber darf man heute schon sagen, daß die fürchterliche Krankheit viel von ihrem Schrecken verloren hat. Vielleicht ist die Zeit nicht mehr fern, wo die Bezeichnung „Perniciosa", die sagen will, daß die verderbenbringende Krankheit stets zum Tode führt, nicht mehr zutrifft, weil der Arzt sie beherrscht.

Zum Schluß möchte ich noch die Krankengeschichten einiger in der ersten med. Klinik der Charité mit Leber bezw. Leberextrakten behandelten perniciös Anämischen kurz wiedergeben. Es wurden im allgemeinen keine eigentlichen Versager der neuen Therapie beobachtet, wohl aber haben wir, wie auch viele andere Autoren, leider feststellen müssen, daß die Patienten wieder krank wurden, sobald sie die Diät vernachlässigten, oder ihnen eine Unterbrechung von seiten des sie draußen weiter beobachtenden Arztes experimenti causa angeraten wurde.

Fall I.

Frau N. W., 44 Jahre alt. Die Familienanamnese bietet keine Besonderheiten. Die Patientin erkrankte 1925 mit Durchfällen und Magenbeschwerden, seitdem kann sie die meisten Speisen nicht

mehr vertragen. Schon damals hatte sie auffälliges Zungenbrennen und sah sehr blaß aus. Ende 1925 trat eine Besserung ein, der Anfang 1926 wieder eine Verschlechterung folgte. Die Kranke sah jetzt gelb aus und klagte vor allem über Schwere in den Beinen und große Mattigkeit. Nach abermaliger Besserung trat im Juni 1927 eine so starke Verschlechterung ein, daß sie bettlägerig wurde. Ihr Befinden verschlechterte sich, sodaß sie vom behandelnden Arzt der Klinik überwiesen wurde.

Status: Patientin ist im schlechten Ernährungszustand, von blasser gelblicher Hautfarbe. Sichtbare Schleimhäute sehr schlecht durchblutet. Zunge weißlich belegt, rissig, Spitze und vordere Ränder leicht gerötet. Pupillen reagieren gut auf L. u. C. Die Augenhintergrunduntersuchung ergab am linken Fundus punktförmige Blutungen. Thorax: breit, gut gewölbt. Lungen: o. B. Herz: von normaler Konfiguration, Töne rein. Leber: zwei Querfinger über dem Rippenbogen tastbar. Milz: nicht vergrößert. Nervensystem: keine pathologischen Reflexe, keine Sensibilitätsstörungen.

Probefrühstück: Achylia gastrica.

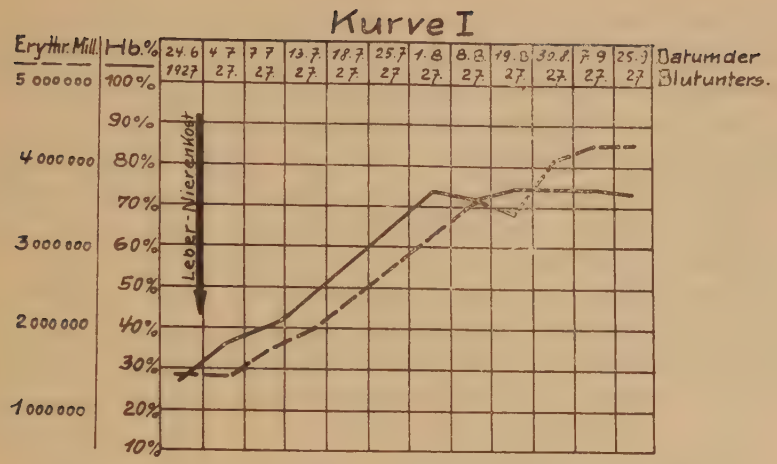
Urin: Alb. —, Sacch. —, Urobilin —, Uribilinogen +.

Ab 24. 6. 1927 Leber-Nierenkost.

Hämogramm. Name: N. W., Fall I.

Klin. Diagn. Datum Krankheitstag	Zahl der Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Neutrophile				Lymphozyten	Monozyten	Bemerkungen Dicker Tropfen
				Myelozyt.	Jugendl.	Stabkern.	Segmentk.			
Normal	6—8000	1	3	—	—	4	63	23	6	P.(+) B.P.—
24. 6. 27	2900	—	—	—	—	10	49	34	7	P. +
Hämoglobin: 35%, Erythrozyten: 1 300 000, Färbeindex: 1,3 Anisozytose, Poikilozytose, Megaloblasten.										
30. 8. 27	4300	—	—	—	—	3	45	48	4	P. (+)
Hämoglobin: 75%, Erythrozyten: 4 500 000, Färbeindex: 0,8.										

Der Erfolg der Diät auf den Hämoglobin- bezw. Erythrozytengehalt ist aus Kurve 1 ersichtlich.



Fall II.

Frau E. M., 63 Jahre alt. Familienanamnese o. B., als Kind Masern. Patientin ist in ihrer Jugend immer gesund gewesen. Seit dem Tode ihres Mannes (Dez. 1926) wird Pat. allmählich schwächer und blasser, ihre Leistungsfähigkeit nimmt ab, ihre Stimmung gedrückt. Ab und zu spürte Pat. brennende Schmerzen in der Zunge, die gewöhnlich nach 1—2 wöchentlicher Dauer spontan wieder schwanden. Ende 1927 bekam sie, ohne vorher einen Diätfehler begangen zu haben, starken Durchfall von 14tägiger Dauer. Patientin wurde von Tag zu Tag schwächer und elender. Nach gegeringster Anstrengung wurde sie kurzatmig. In letzter Zeit spürt Pat. starkes Kribbeln und Jucken in den Händen und Beinen. Am 19. 5. 1928 suchte sie die Klinik auf.

Status: Schwächliche Frau in herabgesetztem Ernährungszustand. Gesichts- und Körperhaut von blasser Farbe. Sichtbare Schleimhäute sehr blaß, Scleren gelblich verfärbt. Zunge: feucht, nicht belegt und nicht gerötet. An den Rändern glatter als in den mittleren Partien. Rachen: o. B. Thorax: schmal, mäßig gewölbt. Lunge: o. B. Herz: Grenzen normal, systolisches Geräusch über allen Ostien. Puls 85, R. R. 150/80. Leber und Milz: nicht vergrößert.

Nervensystem: Pupillen reagieren prompt auf L. u. C. Keine pathologischen Reflexe, keine Sensibilitätsstörungen.

Probefrühstück: vollkommene Anacidität.

Urin: Alb. +, Urobilin —, Urobilinogen +. Im Sediment zahlreiche Leukozyten.

Ab 24. 5. 1928 Leberdiät, Pepsin und Salzsäure.

Hämogramm. Name: E. M., Fall II.

Klin. Diagn. Datum Krankheitstag	Zahl der Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Neutrophile: Myelozyt.	Neutrophile: Jugendl.	Neutrophile: Stabkern.	Neutrophile: Segmentk.	Lymphozyten	Monozyten	Bemerkungen Dicker Tropfen
Normal	6—8000	1	3	—	—	4	63	23	6	P.(+) B.P.—
19. 5. 28	norm.	0,5	(+)	—	0,5	1	70	27,5	0,5	P.+++ gr. zer. B.P.++

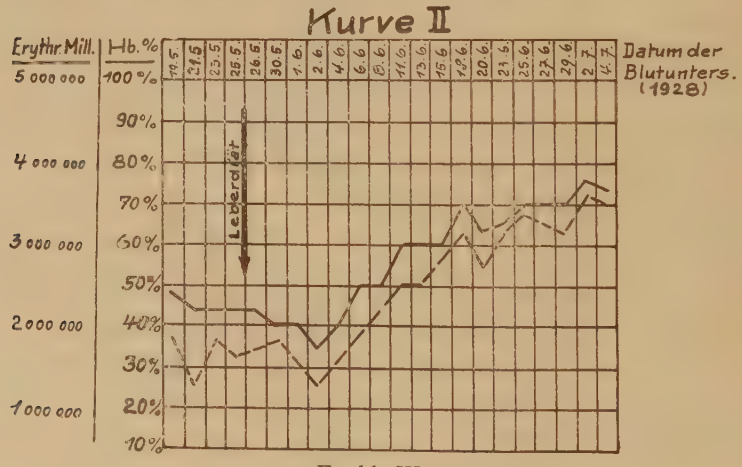
Hämoglob: 48%, Erythrozyten: 1 880 000, Färbeindex: 1,3.
Poikilozytose, Anisozytose, Megaloblasten 1,5%.

1 8. 6. 28		—	—	—	1	1	41	51	6	P.+++ B.P.++

Hämoglob.: 75%, Erythrozyten: 3 600 000, Färbeindex 1,04.

Die Besserung des Blutbefundes ist aus der Kurve 2 zu ersehen.

Patientin wird am 8. 6. 1928 als gebessert entlassen.



Fall III.

Frl. J. M., 58 Jahre alt. Als Kind will Pat. nie krank gewesen sein. Mit 30 Jahren Ischias. Im Sommer 1927 bemerkte Pat. bei Spaziergängen und bei körperlicher Arbeit, daß sie sehr

leicht ermüdete. Sie nahm sehr stark ab. Nach Genuß saurer Speisen hatte Pat. ein „wundes Gefühl" und leichtes Brennen an der Zungenspitze und an den Zungenrändern. Im August 1927 stellten sich Erbrechen und Appetitlosigkeit ein. Da Patientin immer blasser wurde, ihre Arbeitsfähigkeit immer mehr nachließ und sie sehr stark an Gewicht verlor, wurde sie von dem behandelnden Arzt der Charité überwiesen.

Status: Mittelgroße Pat., graziler Knochenbau, mäßig entwickelte Muskulatur, Fettpolster gering. Haut schlaff. Gesichts- und Körperhaut gelblich-fahl, durchsichtig. Sichtbare Schleimhäute sehr schlecht durchblutet. Die Zunge ist von ihren Rändern aus bis auf einen etwa 1 cm breiten Streifen in der Mitte gerötet und glatt. Rachenring: o. B. Thorax: breit, gut gewölbt. Lunge: o. B. Herz: Spitzenstoß im 5 I. C. R. innerhalb der Medioklavikularlinie. Uebrige Herzgrenzen normal. Töne: über allen Ostien rein. Puls regelmäßig, 80 min. R. R. 110 55. Abdomen: Bauchdecken sehr schlaff. Leber: nicht vergrößert. Milz: zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel. Nervensystem: Pupillen reagieren prompt auf L. u. C. Patientin hatte niemals Kribbeln und Ameisenlaufen bemerkt. Keine Sensibilitätsstörungen, keine pathologischen Reflexe.

Probefrühstück: Achylia gastrica.

Urin: Alb. —, Sacch. —, Urobilin —, Uribilinogen —.

Ab 18. 11. 1927 wurde der Patientin Leberdiät verordnet.

Hämogramm. Name: J. M., Fall III.

Klin. Diagn. Datum Krankheitstag	Zahl der Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Neutrophile: Myelozyt.	Neutrophile: Jugendl.	Neutrophile: Stabkern.	Neutrophile: Segmentk.	Lymphozyten	Monozyten	Bemerkungen Dicker Tropfen
Normal	6—8000	1	3	—	—	4	63	23	6	P.(+) B.P.—
13. 11. 27	2000	1	—	—	—	4	54	36	5	P. +++ gr. B.P.+++

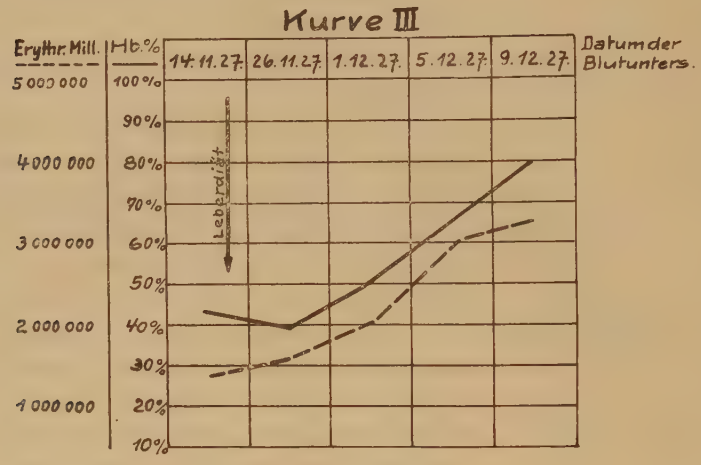
Hämoglob.: 43%, Erythrozyten: 1 460 000, Färbeindex: 1,5.
Rotes Blutbild: Anisozyt., Poikilozyt., Makrozytose, Mikrozytose.

1. 12. 27		1,5	—	—	—	4	66	24	4,5	P. +++ fein B. P. +

Rotes Blutbild: Anisozyt., Poikilozyt., Mikrozytose, Makrozytose, sehr weing Polychromasie im Ausstrichpräparat.

Hämoglob.: 80%, Erythrozyten: 3 240 000, Färbeindex: 1,2.

Kurve III zeigt den Anstieg der Erythrozytenzahlen und des Hämoglobingehaltes.



Fall IV.

Herr H. A., 56 Jahre. Familienanamnese: o. B. Als Kind Masern und Diphtherie. Während des Krieges (1916) bekam Patient Ruhr. Seitdem leidet er oft an Durchfällen. Im Jahre 1927 traten vollkommene Appetitlosigkeit und Erbrechen ein. Patient nahm sehr stark ab. Seit mehreren Jahren ist Pat. sehr erregbar und nervös, hat oft Ohrensausen und Schwindelgefühl. In letzter Zeit Schwächegefühl im rechten Arm. Zungenbrennen hat er nie gehabt. Am 2. 3. 1928 suchte er die Klinik auf.

Status: Mittelgroßer Mann von stark anämischen Aussehen. Haut: überall subikterisch, desgleichen Seleren. Schleimhäute sehr blaß. Pupillen: reagieren auf L. u. C. Zunge: gerötet und glatt (Huntersche). Thorax: mäßig gewölbt. Lungen: o. B. Herz: Grenzen normal, Töne sehr leise. Puls: regelmäßig, 55/Min. R. R. 110/75. Abdomen: Bauchdecken schlaff. Leber: etwas vergrößert, 2—3 cm unterhalb des Rippenbogens tastbar. Milz: nicht vergrößert. Nervensystem: leichte Störung der Lageempfindung an den Zehen. Reflexe: o. B.

Achylie.

Urin: Alb. —, Sacch. —, Urobilin —, Urobilinogen: schwach positiv.

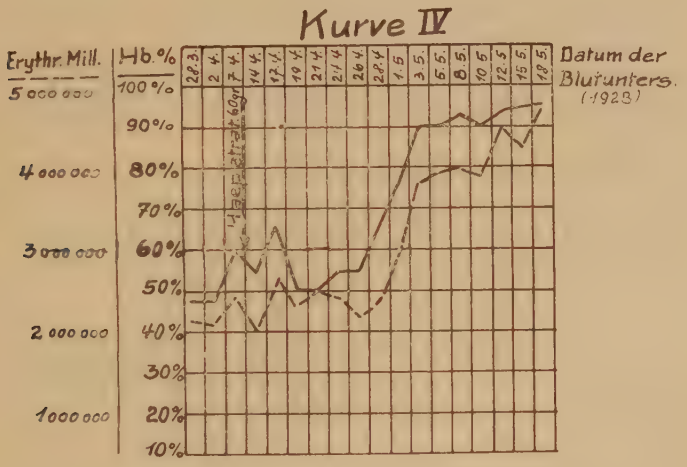
Ab 7. 4. 1928 „Hepartrat" 60 g pro die.

Hämogramm. Name: H. A., Fall IV.

Klin. Diagn. Datum Krankheitstag	Zahl der Leukozyten	Basophile	Eosinophile	Neutrophile: Myelozyt.	Neutrophile: Jugendl.	Neutrophile: Stabkern.	Neutrophile: Segmentk.	Lymphozyten	Monozyten	Bemerkungen Dicker Tropfen
Normal	6—8000	1	3	—	—	4	63	23	6	P.(+) B.P.—
19. 3. 28	4500	—	—	—	—	—	71	26	3	

Hämoglob.: 47%, Erythrozyten: 2 100 000, Färbeindex: 1,1. Anisozyt., Poikilozytose.

Kurve 4 zeigt den günstigen Einfluß des Präparates auf die Blutregeneration.



Zum Schluß meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. V. Schilling für die gütige Ueberlassung des Themas und Anregung bei der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

..1. H. Aron: Was bedeutet die Leberdiät bei der perniciösen Anämie? Med. Klinik 1928, Nr. 44.

..2. F. Basch: Ueber den Wirkungsmechanismus der Lebertherapie bei Morbus Biermer. Med. Klinik 1928, Nr. 50.

..3. W. Beck: die Behandlung der perniciösen Anämie mit Leber. Therapie der Gegenwart 1928, Nr. 3.

..4 H .Biberfeld: Die Behandlung der perniciösen Anämie mit leberreicher Diät nach Minot und Murphy. Deutsche med. Wochenschr. 1927, Nr. 50 u. 51.

..5. Brandenburg: Die Behandlung der pern. Anämie durch reichliche Ernährung mit Leber. Med. Klinik 1927, Nr. 45.

..6. D. Campanicci und L. Ponticaccia: Ueber die antihämolytische Wirkung der Leber in der Therapie der Anämien. Klinische Wochenschr. 1928, Nr. 45.

..7. E. Derra: Sauerstoffzehrung und Vitalgranulation bei der pern. Anämie nach Leberdiät. Münch. med. Wochenschr. 1928, Nr. 35.

..8. P. Ehrlich: Ehrlich-Lazarus, die Anämien. Wien 1898.

..9. Engel: Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 4.

10. Eppinger und Ranzi: Die hepatolienalen Erkrankungen, 1920.

11. Hanke u. Kössler: Journ. of biol. chem. 50, 1922.

12. E. Huth: Die Behandlung der pern. Anämie mit Leber und Leberextrakte. Wien. klin. Wochenschr. 1928, Nr. 2.

13. P. Jungmann: Ueber die Wirkungsweise der Leberdiät bei der pern. Anämie. Klinische Wochenschr. 1928, Nr. 10.

14. Kanisch: Klinische Wochenschr. 1928, Nr. 18.

15. Kössler u. Maurer: Traement of pernicions Anemia with a hingh calorie diet rich in Vitamins. Journ. of Americ. med. assoc. 89, Nr. 10, 1927.

16. T. Lind: Ueber die Anisocytose bei der pern. Anämie und ihr Verhalten nach Lebertherapie. Münch. med. Wochenschr. 1928, Nr. 15.

17. Löwenberg: Leberdiät bei 12 Fällen von pern. Anämie. Deutsche med. Wochenschr. 1928, Nr. 15.
18. H. Lottig: Ueber Besserung der funikul. Myelitis bei der Biermerschen Anämie durch Leberbehandlung. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 105, 1928.
19. Macht: Studien über das Gift der pern. Anämie. Nanyn-Schmiedebergs Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. 123, 1927.
20. G. R. Minot and W. Murphy: Traement of pernicions anemia by a special diet. Journ. of the Americ. med. assoc., Bd. 87, 1926.
21. — A special diet for patients with pernicons anemia. Boston a surg. journ., Bd. 195, 1926.
22. — A diet rich in liver in the traement of pernicons anemia of one hundert and five cases. Journ. of the americ. med. assoc. Bd. 89, Nr. 10, 1927.
23. — Traement of pernicons (Adisonia) anemia with rich in liver. Brit. med. journ. Nr. 3484, 1927.
24. G. R. Minot and E. J. Cohn: The nature of the material in liver efechive in pernicons anemia. Journ. of biol. chem., Bd. 74, 1927.
25. O. Naegeli: Neuere Auffassungen über pern. Anämie. Jahreskurs f. ärztl. Fortbildung 1928, Nr. 3.
26. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4. Auflage, 1923.
27. Morawitz: Mohr-Staehelin, Handbuch d. inn. Med. IV, 1. Aufl., 1912.
28. — 40. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für inn. Medizin in Wiesbaden 1928.
29. J. Neuburger: Zur Kritik der Leberdiät bei pern. Anämie. Mediz. Klinik 1928, Nr. 2.
30. H. F. Newton: Ueber die Beeinflussung sekund. Anämien bei Tuberkulösen durch Leberextrakte. Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 22.
31. Pappenheim: Folia hämatologi 1909, S. 414.
32. — Die perniciöse progressive Anämie oder die Biermersche Blutkrankheit. Handb. d. spez. Pathologie u. Therapie Kraus-Brugsch, Bd. 8.
33. Pal: Zur Klinik und Behandlung der pern. Anämie. Wien. klin. Wochenschr. 1927, Nr. 43.

34. G. Rosenow: Zur Behandlung der pern. Anämie mit Leberdiät. Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 33.
35. — Ueber die Behandlung der pern. Anämie mit Leber und bestrahltem Ergosterin (Vigantol). Med. Klinik 1928, Nr. 1.
36. Schiff: Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 3.
37. V. Schilling: „Erythrokonten", Stäbchen in Erythrozyten bei Anämia perniciosa. Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 17.
38. — Wirkungen und Ausblicke der Lebertherapie bei Anämia perniciossa. Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 19.
39. — Anleitung zur Diagnose im „dicken Tropfen". Jena, Fischer, 1917.
40. — Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena, Fischer, 1926.
41. — Die Zelltheorie der Erythrozyten als Grundlage der klinischen Wertung anämischer Blutbefunde. Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie 1921, Bd. 234.
42. — Die Zunahme der Anämia perniciosa. Mediz. Klinik 1927, Nr. 12/13.
43. Seyderhelm: Ergebniss eder diätetischen Behandlung der pern. Anämie. Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 1.
44. Seyderhelm u. Opitz: Ueber Leberextraktbehandlung bei der pern. Anämie. Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 5.
45. Seyderhelm u. Tammann: Die Bedeutung der Galle für die Blutmaulserung. Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 25.
46. Seyderhelm: Ergebn. der inn. Med. und Kinderheilk. 1922, 21.
47. Seyfarth: Erfahrungen mit der Behandlung der pern. Anämie durch Leberdiät. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1928, Bd. 159.
48. Schottmüller: Zur Behandlung der pern. Anämie mit Leber. Münch. med. Wochenschr. 1927, Nr. 38.
49. H. Schulten: Wo greift die Lebertherapie bei der pern. Anämie an? Münch. med. Wochenschr. 1928, Nr. 15.
50. Stöltzer: Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 48.
51. Strisower: Beitrag zur Wirksamkeit der Lebertherapie bei verschiedenen Formen der experimentellen Anämien der Hunde. Wien. Med. Klinik 1928, Nr. 43.
52. — Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 3.
53. Türk: Vorlesungen über klin. Hämatologie, Bd. 2, Wien und Leipzig, 1912.

54. Whipple, G. H., F. S. Robscheit and Hooper, C. W.: Blood regeneration following simple anemia. Influence of meat, liver and vorions extraktives, alon or combinet with Standart diets. Americ. Journ. of physiologie, Bd. 53, 1920.
55. Whipple, G. H.: Archiv intern. med. 29, 1922.
56. K. Beckmann: Die antianämische Wirkung parent. einverleibter Leberstoffe. 40. Kongreß d. Deutschen Gesellsch. f. inn. Medizin in Wiesbaden 1928.
57. P. N. Deshamps: Anémie pernicieuse gravidique traitée par la méthode de Whipple. Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris. Jg. 44, Nr. 4, 1928.
58. J. Raphael: Tapeworm anemia. Therapeutie observativons. Arch. int. med. 42, 1928.
59. Pulfer: Deutsche med. Wochenschr. 1929, Nr. 3.
60. R. Stern: Schlesische Gesellschaft für vaetrländische Cultur vom 23. 11. 1928. Mediz. Klinik 1929, Nr. 6.
61. M. Mayer: Ueber einige bakterienähnliche Parasiten bei Menschen und Tieren. Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene 1921, Bd. 25.
62. M. Mayer, W. Borchardt u. W. Kikuth: Ueber Einschlüsse der Erythrozyten bei experimenteller Anämie. Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 13.
63. E. Schwarz: Wiener klin. Wochenschr. 1928, Nr. 6.
64. Simmonds, Becker and Mc Collum: Journ. americ. medic. assoc. 88, 1927.
65. E. Lauda: Ueber die bei Ratten nach Entmilzung auftretenden schweren anämischen Zustände. „Perniciöse Anämie der Ratten." Virchow's Archiv f. patholog. Anatomie u. Physiologie, Bd. 258, 1925.

Lebenslauf.

Am 28. 9. 1902 wurde ich als Sohn des Landwirtes Kote Zlatkoff zu Porominowo (Bulgarien) geboren. Zunächst besuchte ich die Gemeindeschule meines Heimatsortes. 1915 trat ich in das amerikanische Gymnasium für Knaben ein, das ich im Jahre 1923 mit dem Reifezeugnis verließ. Sommersemester 1924 wurde ich als ordentlicher Student in die Berliner Universität aufgenommen. Nach dem fünften vorklinischen Semester bestand ich im November 1926 das Physikum. Auch die klinischen Semester habe ich in Berlin absolviert.